

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-012517

(43)Date of publication of application : 15.01.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/546
A61K 47/32
A61K 47/34
A61K 47/36
A61K 47/38
A61K 47/42
A61P 31/04

(21)Application number : 2001-291276

(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(22)Date of filing : 25.09.2001

(72)Inventor : OTA MASATO

(30)Priority

Priority number : 2001130290 Priority date : 26.04.2001 Priority country : JP

(54) STABLE AMORPHOUS COMPOSITION HAVING IMPROVED DISSOLUTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a composition of amorphous cefditoren pivoxil having practically usable stability and solubility as a medicinal composition for oral administration.

SOLUTION: This physically and chemically stable amorphous composition having improved solubility and the medicinal composition for oral administration including the amorphous composition are obtained by subjecting the crystal cefditoren pivoxil to crushing and amorphizing treatment in the presence of a pharmacologically permissible organic polymer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-12517

(P2003-12517A)

(43) 公開日 平成15年1月15日 (2003.1.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/546		A 6 1 K 31/546	4 C 0 7 6
47/32		47/32	4 C 0 8 6
47/34		47/34	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-291276(P2001-291276)

(22) 出願日 平成13年9月25日 (2001.9.25)

(31) 優先権主張番号 特願2001-130290(P2001-130290)

(32) 優先日 平成13年4月26日 (2001.4.26)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 太田 真人

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

Fターム(参考) 4C076 BB01 CC33 EE08 EE16 EE23

EE31 EE32 EE33 EE36 EE41

EE48 FF15 FF63

4C086 AA01 CC12 MA02 MA05 MA52

NA02 NA03 ZB35

(54) 【発明の名称】 安定で溶出性の改善された非晶質組成物

(57) 【要約】

【課題】 経口投与用の医薬組成物として実用に耐え得る安定性と溶解性を有するセフジトレン ビボキシルの非晶質組成物を容易な方法で提供する。

【解決手段】 結晶セフジトレン ビボキシルを製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎非晶質化することにより、物理化学的に安定で溶出性が改善された非晶質組成物、及び該非晶質組成物を含有する経口投与用の医薬組成物を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 結晶セフジトレン ビボキシルを製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎非晶質化したことを特徴とする非晶質組成物。

【請求項2】 製薬上許容される有機高分子化合物が、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン及びその塩、プルラン、カラギーナンからなる群から選ばれる1種又は2種以上の物質である請求項1記載の非晶質組成物。

【請求項3】 製薬上許容される有機高分子化合物が、カゼイン及びその塩、及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項1記載の非晶質組成物。

【請求項4】 請求項1～3いずれか1項記載の非晶質組成物と、製薬上許容される担体を含有する経口投与用の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

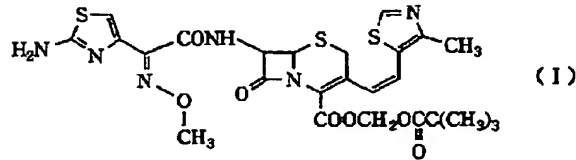
【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は安定で溶出性の改善された非晶質組成物、及び該非晶質組成物を含有する経口投与用の医薬組成物に関する。より具体的には、結晶セフジトレン ビボキシルを製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎非晶質化したことを特徴とし、安定で溶出性の改善された非晶質組成物、及び該非晶質組成物を含有する経口投与用の医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】次式(1)

【化1】



で示されるセフジトレン ビボキシル (Cefditoren pivoxil) は、広域抗菌スペクトルを有する抗生物質セフジトレン ((+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸、別の化学名は[6R-[3(Z),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid) の経口吸収性を

賦与することを目的として、その4位カルボン酸にビバロイルオキシメチル基をエステル結合させた新規なブロッドラッグ ((-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、別の化学名は[6R-[3(Z),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)methyl ester) である。セフジトレン ビボキシルは毒性が低く、かつ極めて広範囲な抗菌スペクトラムを有する経口剤として、グラム陽性菌あるいはグラム陰性菌によって引き起こされる疾病の治療ならびに予防に極めて優れていることが知られている(特公平3-64503、US4839350、EP175610)。

【0003】また、セフジトレン ビボキシルの結晶は高純度であり、熱安定性が高く、また高い湿度の条件下で保存しても十分に安定である利点を有するが(WO98/12200)、他方、水に対する溶解度が低いので、それ自体では経口投与に用いるのはあまり適当ではなかった。

【発明が解決しようとする課題】

【0004】一般的に、水に難溶性の医薬化合物の場合は、その溶解度又は溶解速度が生体内での該化合物の吸収に大きく影響することが知られている。そのため、難水溶性の医薬化合物の溶出性を改善する方法が多く報告されており、その医薬化合物を非晶性物質に変えて利用し、溶出性を向上させるのもその一つである。非晶性物質は、対応する結晶性物質よりも溶解に必要なエネルギーが小さいため溶出性が大きいことが知られている。それ故セフジトレン ビボキシルの難水溶性である結晶性物質を、水溶性の高い非晶性物質に転換すると、治療上の有効性を充分に発揮できることが期待される。

【0005】セフジトレン ビボキシルの難水溶性である結晶性物質を、水溶性の高い非晶性物質に転換する方法としては、WO99/34832記載の方法が報告されている。すなわち、結晶セフジトレン ビボキシルを水溶性の高分子添加剤を含有する酸性水溶液に溶解し、この酸性水溶液を中和してセフジトレン ビボキシルと水溶性高分子添加剤とを共沈殿させた後に、採取、洗浄、乾燥する方法である。この方法によれば、水に対して高い溶出性を持ち、かつ、高い熱安定性を持つ非晶質セフジトレン ビボキシルと、水溶性高分子添加剤(0.5~5%)との均質な混合物から構成された固体粒子からなる黄色粉末状組成物が得られる。しかし、この方法は多くの工程を経る必要があり、工程管理と時間を要する等、残された課題があった。したがって、経口投与用の医薬組成物として実用に耐え得る安定性と溶出性を有するセフジトレン ビボキシルの非晶質組成物を、容易な方法で提供す

ることが求められていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決する為、更に鋭意研究を重ねた。その結果、結晶セフジトレン ビボキシルを製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎非晶質化することにより、非晶質組成物が容易に得られることが判明した。得られた非晶質組成物は安定であり、また溶出性も改善されているため、該非晶質組成物を用いて吸収性の高い経口投与用の医薬組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明は、

(1) 結晶セフジトレン ビボキシルを製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎非晶質化したことを特徴とする非晶質組成物

(2) 製薬上許容される有機高分子化合物が、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン及びその塩、ブルラン、カラギーナンからなる群から選ばれる1種又は2種以上の物質である上記(1)記載の非晶質組成物

(3) 製薬上許容される有機高分子化合物が、カゼイン及びその塩、及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記(1)記載の非晶質組成物

(4) 上記(1)～(3)いずれか1記載の非晶質組成物と、製薬上許容される担体を含有する経口投与用の医薬組成物に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明をさらに詳細に説明する。本発明で用いる製薬上許容される有機高分子化合物としては、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン及びその塩、ブルラン、カラギーナン等を用いることができる。またこれらを1種又は2種以上混合して用いてもよい。中でもカゼイン及びその塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はこれらの混合物が好ましい。

【0009】これらの製薬上許容される有機高分子化合物の使用量は特に限定されないが、セフジトレン ビボキシルとの重量比率として表わすと、セフジトレン ビボキシル／製薬上許容される有機高分子化合物＝95／5～5／95程度、好ましくは10／90～5／95である。

【0010】本発明においては、結晶セフジトレン ビボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎非晶質化することを特徴としている。本発明で用いる粉碎機としては、機械的に圧壊、摩砕して微粒子化する機能を有するものであれば特に制限はなく、例えば振動ボールミル、回転型ボールミル、振動ロッドミル、ハンマーミル、ピンミル、マイクロス等が挙げられる。また、エクストルーダーを利用した粉碎なども利用可能である。粉碎非晶質化に要する時間は、使用する粉碎機種、粉碎動力の大きさ、対象物の全重量、添加剤の種類と添加割合等により変動するが、数十分から数時間の範囲にある。例えば、結晶セフジトレン ビボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物の混合物3.0gをボールミルで粉碎非晶質化するのに要する時間は約30分であって、容易に安定性と溶出性を兼ね備えた非晶質組成物を得ることができる。

【0011】本発明の非晶質組成物は、通常的分析手段である粉末X線回折によりその非晶質化状態確認することができる。結晶セフジトレン ビボキシルは鋭い回折ピークを有しているのに対し、本発明の非晶質組成物は非晶質セフジトレン ビボキシルと同様に回折ピークを有さず、非晶質化していることが認められた。なお、本明細書において「非晶質化」という用語は、セフジトレン ビボキシルが実質的に完全に非晶質として存在する場合の他、一部に微細化された結晶状態のセフジトレン ビボキシルが存在する場合も含めるものとする。また、本発明の非晶質組成物は、再結晶化が起こりにくく、溶出性も高いことが確認された。

【0012】本発明の非晶質組成物は、そのまま薬剤として用いることもできるが、原末として用い、必要に応じて製薬上許容される担体、すなわち、所望する量と種類の賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などを用いて、粉末、顆粒、錠剤、丸剤、カプセル剤などの医薬製剤として使用することが可能である。前記賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などは、製剤の形態に応じて一種又は二種以上使用できる。

【0013】賦形剤としては、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、ショ糖、ブドウ糖、カオリン、タルク、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、結合剤としては、例えば、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキ

シブロビルメチルセルロースフタレート、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポビドン、プルラン、デキストリン、アラビアゴムなどが挙げられる。また、崩壊剤としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、寒天末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン類、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル類などが挙げられる。着色剤としては、例えば、酸化チタン、ベンガラ、タール色素などが挙げられる。

【0014】なお、セフジトレン ビボキシルの製剤としては、セフジトレン ビボキシル原本に例えばシクロデキストリン（特公平6-78234）、ヒドロキシプロビルセルロース（特開平7-17866）、カゼインナトリウム（W097/13516）などを混合して製剤化したものが知られている。したがって当業者であればこれらの記載をもとに適宜賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などを選択し、常法により実質的に同じ生物学的活性を有する医薬製剤を得ることは容易に可能である。

【0015】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0016】実施例1

結晶セフジトレン ビボキシル（明治製菓製）0.3g及びカゼインナトリウム（New Zealand Dairy Board製）2.7g（セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90）を酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、振動ロッドミル（CMT製モデルTI-200）で30分間粉碎して非晶質組成物を得た。

【0017】実施例2

結晶セフジトレン ビボキシル（明治製菓製）0.3g及び結晶セルロース（旭化成製）2.7g（セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90）を酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、振動ロッドミル（CMT製モデルTI-200）で30分間粉碎して非晶質組成物を得た。

【0018】実施例3

結晶セフジトレン ビボキシル（明治製菓製）及びヒドロキシプロビルメチルセルロース（信越化学製）を合計3.0g酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、振動ロッドミル（CMT製モデルTI-200）で30分間粉碎して非晶質組成物を得た。なお、粉碎容器に入れた結晶セフジトレン ビボキシルとヒドロキシプロビルメチルセルロースの重量混合比率は、セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロビルメチルセルロース=95/5（c）、70/30（d）、50/50（e）、30/70（f）、5/95（g）の5通りであった。

【0019】試験例1 粉末X線回折

上記実施例1～3で得られた混合粉碎物、すなわち本発明の非晶質組成物について、X線回折装置（モデルRINT

2200、リガク製）を用い測定した。粉末X線回折図を図1、2、3に示す。粉碎しない試料（結晶セフジトレン ビボキシル、及び製薬上許容される有機高分子化合物及びそれらと結晶セフジトレン ビボキシルの物理的混合物）はハローパターンを示さず鋭い回折ピーク又はそれぞれ特有のピークを示し、非晶質化していないことが認められた。一方、30分間粉碎した試料（本発明の非晶質組成物、及びセフジトレン ビボキシル単独粉碎物）はいずれもハローパターンを示し、セフジトレン ビボキシルが非晶質化していることが認められた。

【0020】試験例2 熱分析

上記実施例1～3で得られた本発明の非晶質組成物について、熱に対する安定性を示差走査熱量計（モデルDSC3100、MACサイエンス製）により調べた。DSC曲線を図4、5、6に示す。結晶セフジトレン ビボキシルは昇温速度10℃/分におけるDSC曲線において206～215.7℃に分解を伴う融解吸熱ピークを認めた。また、非晶質セフジトレン ビボキシル（単独粉碎物）は昇温速度10℃/分におけるDSC曲線において、140℃付近に発熱ピークを有し、結晶に転移する。更に加熱を続けると、200℃付近に吸熱を示し、融解することが示された。一方、実施例1、2の非晶質組成物ではどちらのピークも検出されず、カゼインナトリウムないし結晶セルロースが非晶質セフジトレン ビボキシルの結晶化を抑制し、安定な非晶質組成物を形成しているものと考えられた。実施例3の非晶質組成物ではヒドロキシプロビルメチルセルロースの含有率が高くなるに従って発熱ピークが高温側にシフトし、かつ緩やかになった。吸熱ピークもヒドロキシプロビルメチルセルロースの含有率が高くなるに従って緩やかになり、ピークが検出されなくなったことから、ヒドロキシプロビルメチルセルロースが非晶質セフジトレン ビボキシルの結晶化を抑制しているものと考えられた。

【0021】試験例3 赤外吸収スペクトル

上記実施例1～3で得られた非晶質組成物について、フーリエ変換赤外分光装置（モデルFT/IR-230、JASCO製）を用い、臭化カリウム錠剤法により測定した。赤外吸収スペクトルを図7、8、9に示す。結晶セフジトレン ビボキシルと比較して、実施例1、2の非晶質組成物は、どちらもセフジトレン ビボキシルのエステルのカルボニル伸縮振動に由来するピークが低波数側にシフトしていることが認められた。このことはセフジトレンビボキシルのエステルのカルボニル基が、カゼインナトリウム中のアミド基又は結晶セルロース中の水酸基と水素結合を生じていることを示唆しており、この水素結合が結晶化の抑制に寄与しているものと考えられた。実施例3の非晶質組成物では、ヒドロキシプロビルメチルセルロースの含有率に関係なく、結晶に由来するエステルのカルボニル伸縮振動に由来するピークが認められず、均質な非晶質となっているものと考えられ

た。

【0022】試験例4 溶出性試験

上記実施例1～3で得られた非晶質組成物について、日局第2液中で溶出試験を行った。一定時間毎にサンプリングした溶出液は、富山産業製G-4ガラスフィルターでろ過後、島津製作所製UV-160型紫外可視分光光度計を用い、測定波長272nmで定量した。溶出曲線を図10、11、12に示す。結晶セフジトレン ビボキシルと非晶質セフジトレン ビボキシル（単独粉砕物）はほとんど溶出性に差が認められなかった。一方、実施例1、2の非晶質組成物では、その物理的混合物に比べて著しい溶出性の向上が認められ、カゼインナトリウムや結晶セルロースがセフジトレンビボキシルの結晶化を抑制するためと考えられた。また実施例3の非晶質組成物では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率が高くなるにつれて溶出性の向上が認められ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースがセフジトレン ビボキシルの結晶化を抑制するためと考えられた。

【0023】製剤例1

実施例1で得られた非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90混合粉砕物）130g、及びトウモロコシデンプン260gを混合し、散剤を製造した。

【0024】製剤例2

実施例2で得られた非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90混合粉砕物）130g、噴霧乾燥した乳糖260g、クロスカルメロースナトリウム130g及びステアリン酸マグネシウム3gを加えて混合し、カプセル充填してカプセル剤1000個を製造した。

【0025】製剤例3

実施例3で得られた非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロピルメチルセルロース=50/50混合粉砕物）130g、β-シクロデキストリン260g、ヒドロキシプロピルセルロース5g、D-マンニトール103g、リンゴ酸195g及びショ糖脂肪酸エステル7gの均一粉末を常法により湿式造粒して細粒化し、細粒剤を製造した。

【0026】製剤例4

実施例3で得られた非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロピルメチルセルロース=5/95混合粉砕物）130g、トウモロコシデンプン390g、及びD-マンニトール480gの均一粉末を常法により湿式造粒して顆粒化し、顆粒剤を製造した。

【0027】

【発明の効果】本発明によれば、安定で溶出性が高いセフジトレン ビボキシルの非晶質組成物を容易な方法で得ることができる。本発明による非晶質組成物は安定で溶出性が良好であり、経口投与された時に高い治療有効性を示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c)セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の物理的混合物； (d)実施例1で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の混合粉砕物）； (e)カゼインナトリウムの粉末X線回折図。

【図2】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c)セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の物理的混合物； (d)実施例2で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の混合粉砕物）； (e)結晶セルロースの粉末X線回折図。

【図3】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c) (d) (e) (f) (g)実施例3で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロピルメチルセルロース=95/5、70/30、50/50、30/70、5/95の混合粉砕物）； (h)ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粉末X線回折図。

【図4】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c)セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の物理的混合物； (d)実施例1で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の混合粉砕物）； (e)カゼインナトリウムのDSC曲線。

【図5】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c)セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の物理的混合物； (d)実施例2で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の混合粉砕物）； (e)結晶セルロースのDSC曲線。

【図6】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c) (d) (e) (f) (g)実施例3で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロピルメチルセルロース=95/5、70/30、50/50、30/70、5/95の混合粉砕物）； (h)ヒドロキシプロピルメチルセルロースのDSC曲線。

【図7】 (a)セフジトレン ビボキシル（結晶）； (b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物； (c)セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の物理的混合物； (d)実施例1で得られた本発明の非晶質組成物（セフジトレン ビボキシル/カゼイン

ナトリウム=10/90の混合粉砕物)；(e)カゼインナトリウムの赤外吸収スペクトル。

【図8】 (a)セフジトレン ビボキシル(結晶)；(b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物；(c)セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の物理的混合物；(d)実施例2で得られた本発明の非晶質組成物(セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の混合粉砕物)；(e)結晶セルロースの赤外吸収スペクトル。

【図9】 (a)セフジトレン ビボキシル(結晶)；(b)セフジトレン ビボキシル単独粉砕物；(c)(d)(e)(f)(g)実施例3で得られた本発明の非晶質組成物(セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロピルメチルセルロース=95/5、70/30、50/50、30/70、5/95の混合粉砕物)；(h)ヒドロキシプロピルメチルセルロースの赤外吸収スペクトル。

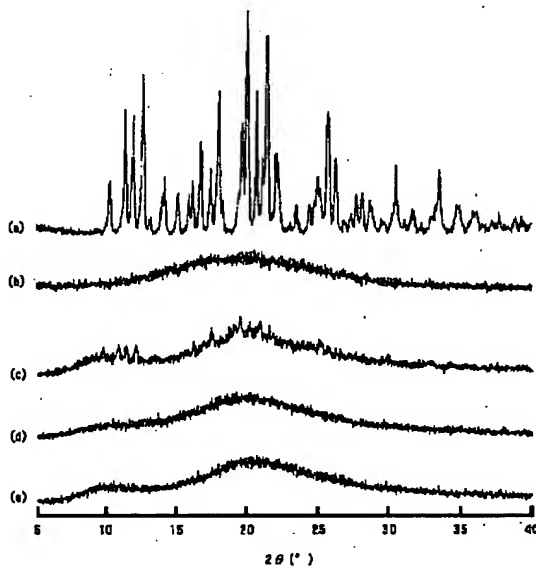
【図10】 ◇セフジトレン ビボキシル(結晶)；○*

*セフジトレン ビボキシル単独粉砕物；△セフジトレン ビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の物理的混合物；□実施例1で得られた本発明の非晶質組成物(セフジトレンビボキシル/カゼインナトリウム=10/90の混合粉砕物)の溶出曲線。

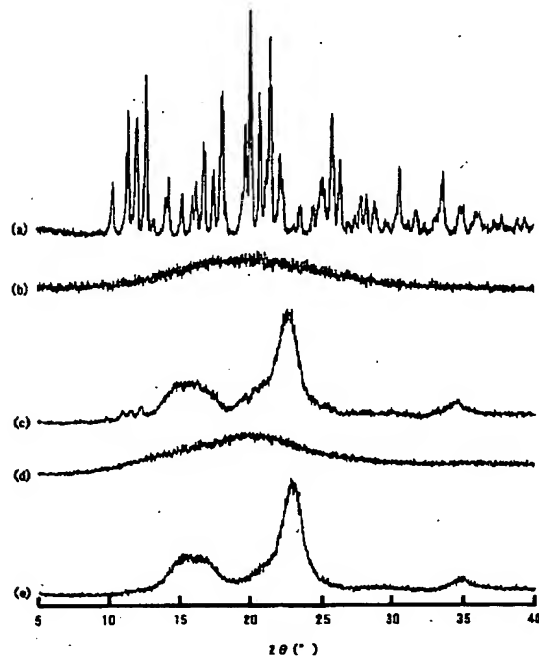
【図11】 ◇セフジトレン ビボキシル(結晶)；○セフジトレン ビボキシル単独粉砕物；▲セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の物理的混合物；■実施例2で得られた本発明の非晶質組成物(セフジトレン ビボキシル/結晶セルロース=10/90の混合粉砕物)の溶出曲線。

【図12】 ◇セフジトレン ビボキシル(結晶)；●セフジトレン ビボキシル単独粉砕物；▲■○△□実施例3で得られた本発明の非晶質組成物(セフジトレン ビボキシル/ヒドロキシプロピルメチルセルロース=95/5、70/30、50/50、30/70、5/95の混合粉砕物)の溶出曲線。

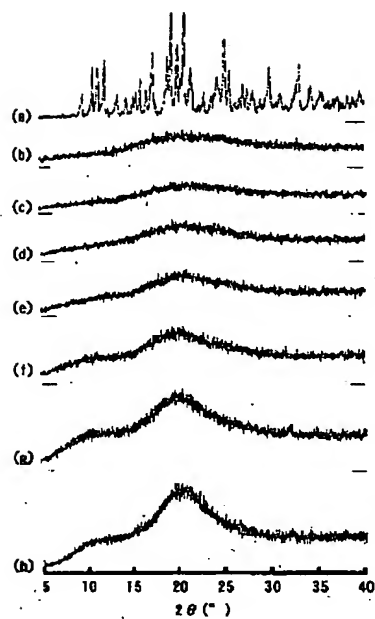
【図1】



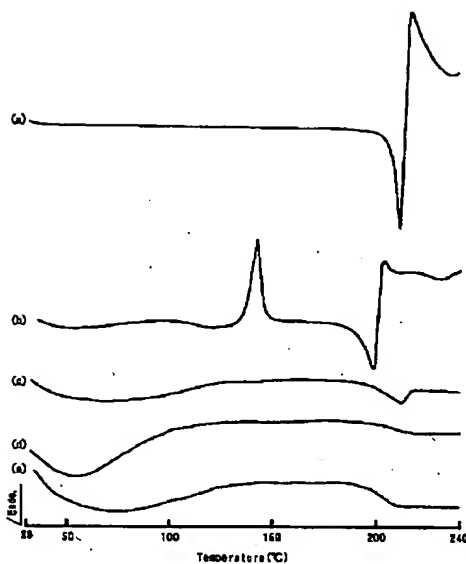
【図2】



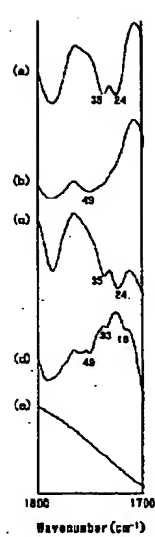
【図3】



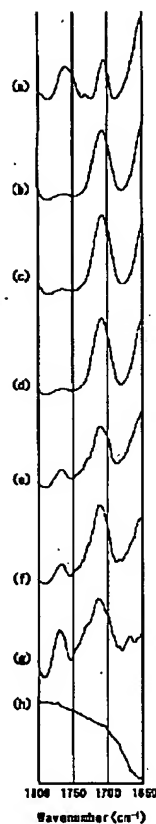
【図4】



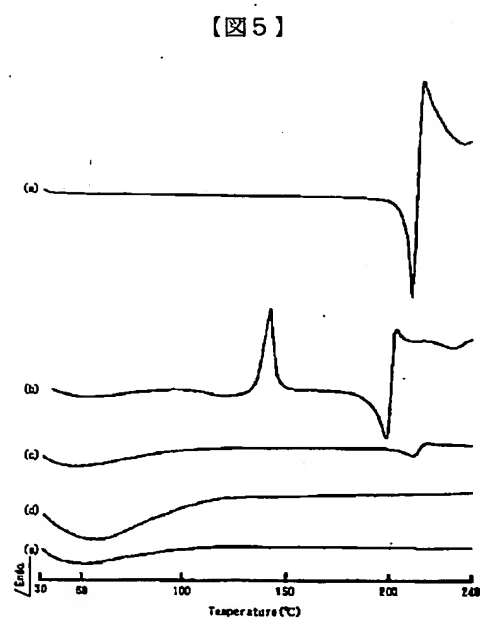
【図7】



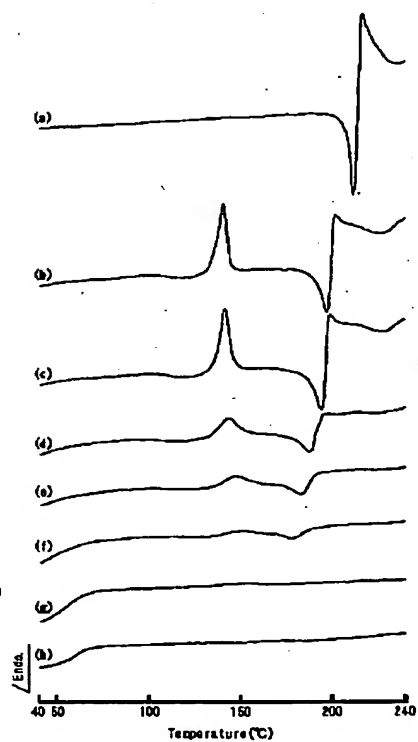
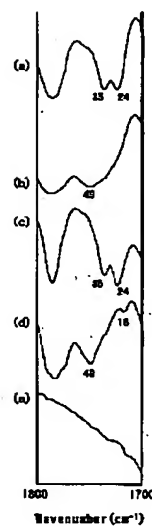
【図9】



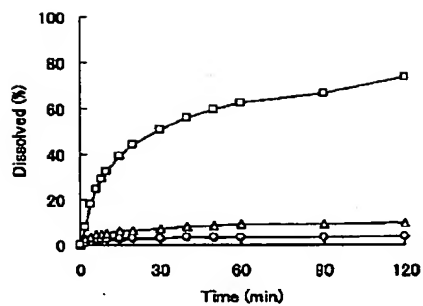
【図6】



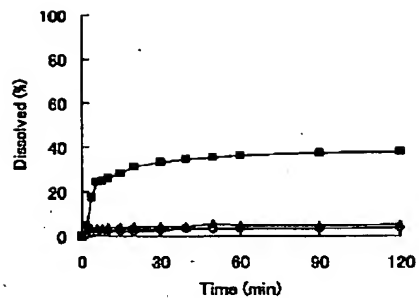
【図8】



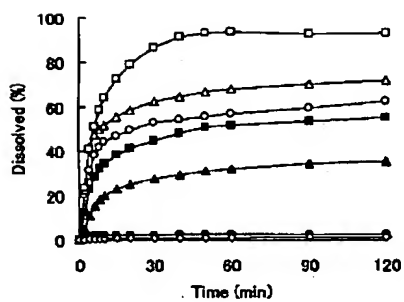
【図10】



【図11】



【図12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 31/04

識別記号

F I

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 31/04

テーマコード(参考)